

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2015
課題番号：26860397
研究課題名(和文) 適応型放射線治療のための統計標準モデルに基づく非線形レジストレーション法の開発

研究課題名(英文) Development of deformable registration method for adaptive radiotherapy

研究代表者
馬込 大貴 (Magome, Taiki)

東京大学・医学部附属病院・特別研究員

研究者番号：60725977
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：適応型放射線治療実現のため、過去の症例データベースを用いて非線形レジストレーション法の評価を行った。本研究では、位置ずれによる線量誤差の影響が大きい、全骨髄照射(Total Marrow Irradiation)症例を主な対象として研究を行った。ミネソタ大学と協力することで全骨髄照射症例の国際データベースを作成し、開発した手法を基盤技術として、全骨髄照射における様々な問題に活用した。全骨髄照射法は、日本では未だ数例しか実施されていない最先端の治療法であり、治療にかかる時間が長いことがボトルネックとなっていた。本研究で得られた成果を用いることで、全骨髄照射の日本での普及に役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：For a realization of adaptive radiation therapy, deformable registration methods were developed and evaluated using a past database of Total Marrow Irradiation (TMI). The international database of TMI was created by collaborating with the University of Minnesota, and the developed methods were used for various researches related TMI. Although one of the limitation of the TMI is its long treatment time, the proposed methods could be useful for the reduction of the treatment time.

研究分野：医用画像解析

キーワード：Adaptive radiotherapy Deformable registration Total marrow irradiation Database Computed tomography

1. 研究開始当初の背景

高精度放射線治療では、コンピュータなどの技術革新の結果、腫瘍部分に線量を集中させ、周囲の正常組織への線量を最小限に抑えることができるため、がんによっては手術と同等、もしくはそれ以上の治療成績が得られるようになった。近年、さらなる治療成績の向上を目指し、適応型放射線治療 (Adaptive Radiation Therapy: ART) が提案されている。ART では、日々の治療直前に画像 (Cone Beam Computed Tomography: CBCT、Megavoltage Computed Tomography: MVCT 等) を撮影し、その日の患者の形態情報と腫瘍や周辺臓器の機能情報を収集して、治療計画を変化させる治療法である。適応型放射線治療が実現できれば、線量付与の正確性が増し、放射線照射野マージンが減るため、更なる治療成績の向上と有害事象の低減が期待され、放射線治療の発展につながる。しかし、その臨床実現のためには、現在数日単位の時間がかかる高精度放射線治療計画を、患者が治療寝台に横になっている間 (数分単位) に行う必要がある。

適応型放射線治療の実現には、日々異なる状態で治療された患者画像を合算させて評価するために、現在画像と過去画像の高精度な位置合わせ (レジストレーション) が必須である。しかし、異なるモダリティ間 (治療計画 CT と CBCT 又は MVCT) での位置合わせはピクセル値が同一部位でも一致しないため難しく、適応型放射線治療の実現のためには、さらなる研究が必要とされている。

2. 研究の目的

本研究では、適応型放射線治療実現のため、過去の症例データベースを用いて非線形レジストレーション法の評価を行う。本研究では、位置ずれによる線量誤差の影響が大きい、強度変調放射線治療によって治療された全骨髄照射 (Total Marrow Irradiation) 症例を主な対象として研究を行う。まず、全骨髄照射症例のデータベースを作成し、開発した手法を基盤技術として、全骨髄照射における様々な問題に活用する。

3. 研究の方法

本研究の目的を遂行するため、以下の5つの研究を進めた。

(1) 全骨髄照射症例における Dual-energy computed tomography (DECT) データベースの作成と赤色骨髄同定方法の開発

ミネソタ大学と協力することで、全骨髄照射症例5症例と7献体において、全身の DECT 撮影を行った。第一に、Basis Material Composition 法に基づき、H2O 画像と K2HP04 画像を出力した。第二に、Basis Material 空

間において、赤色-黄色骨髄直線を描き、その直線状に各 CT ピクセルデータを投影することで、赤色-黄色骨髄画像を作成した。最後に、Histology データを教師データとして赤色-黄色骨髄画像の閾値を決定することで、赤色骨髄領域を抽出した。

(2) 次世代型骨髄照射 "全赤色骨髄照射法" の提案

DECT で同定された赤色骨髄領域をターゲットとして、tomotherapy を用いた強度変調放射線治療計画を行い、全骨髄照射 plan との比較を行った。

(3) 国際データベースの作成と国際間比較

ミネソタ大学が中心となって行っている全骨髄照射臨床試験グループ International consortium of total marrow irradiation (ICTMI) と協力することで、全骨髄照射症例の画像データを収集し、位置ずれ量の国際間比較を行った。

(4) 全骨髄照射 (TMI: total marrow irradiation) 症例における位置合わせ用高速 Mega-voltage computed tomography の再構成方法の開発

ミネソタ大学から提供された3体の献体を4種類の寝台速度で撮影した。撮影された投影データは、Iterative reconstruction (IR) algorithm に基づき三次元再構成され、従来法である Filtered back projection (FBP) algorithm に基づき再構成された画像と比較した。

(5) 低コントラスト臓器内での registration 精度の評価

ミネソタ大学と協力し、膀胱を模擬した Deformable ファントムを開発し、低コントラスト臓器内での Registration 精度の検証を行った。膀胱模擬ファントムに 0-70N の力を加えて変形させ、それぞれの力をかけた状態で CT 撮影を行った。ファントムには金属マーカーが 21 個埋め込まれており、各変形画像と変形しない画像間で Deformable registration を行った際の誤差を評価した。Deformable registration 法には、画素値の 2 乗誤差をコスト関数に用いる方法と、相互情報量を用いた B-spline 法の 2 種類を使用し、比較を行った。

4. 研究成果

(1) 全骨髄照射症例における Dual-energy computed tomography (DECT) データベースの作成と赤色骨髄同定方法の開発

図 1 に提案手法に基づき抽出された赤色骨髄と黄色骨髄領域を示す。

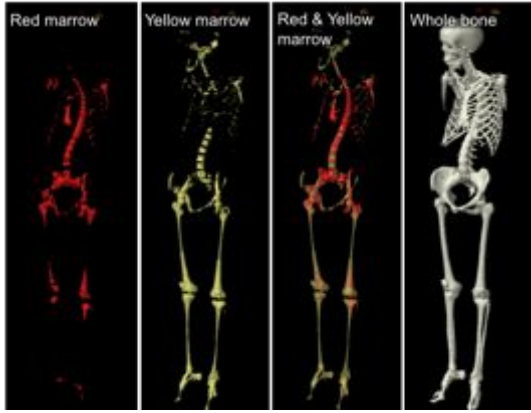


図1 提案手法に基づき抽出された赤色骨髄領域(赤)と黄色骨髄領域(黄)

献体の Histology データと、DECT に基づく赤色骨髄領域を比較したところ、両者の相関係数は 0.861 となった。また、年齢が低いほど全骨髄領域における赤色骨髄領域の割合 (AMF: active marrow fraction) が高いことが確認された (相関係数: -0.643)。

(2)次世代型骨髄照射 ”全赤色骨髄照射法” の提案

同一症例においてシミュレーションされた全骨髄照射と赤色骨髄照射の線量分布図を図2に示す。

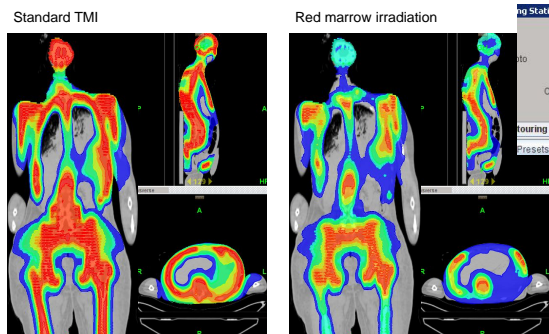


図2 同一症例における全骨髄照射と全赤色骨髄照射の比較

Planning target volume に対する homogeneity index の値は赤色骨髄照射において有意に改善し、リスク臓器(肺、耳下腺、腎臓、腹膜領域)に対しては、有意に線量を低減することが可能であった ($P < 0.01$)。提案手法に基づいた赤色骨髄照射を行うことで、リスク臓器の線量を保ったまま、赤色骨髄の線量増加を行うことができ、白血病患者の治療成績向上に寄与できる可能性がある。

(3)国際データベースの作成と国際間比較

ミネソタ大学が中心となって行っている全骨髄照射臨床治験グループ International consortium of total marrow irradiation (ICTMI)と協力することで、4カ国の施設(アメリカ、フランス、イタリア、ポーランド)

において全骨髄照射症例の画像データを得ることができた。図3に、ミネソタ大学における症例の位置ずれの様子を示す。各施設の患者固定方法により、位置ずれ量に差が出ることが明らかになった。

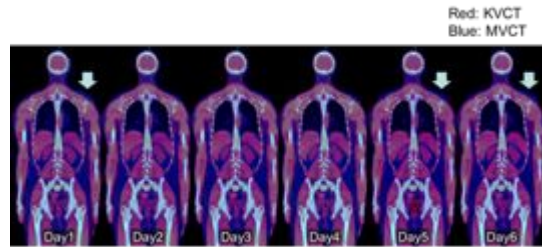


図3 ミネソタ大学における全骨髄照射症例の位置ずれ

(4)全骨髄照射 (TMI: total marrow irradiation) 症例における位置合わせ用高速 Mega-voltage computed tomography の再構成方法の開発

再構成された画像の例を図4に示す。

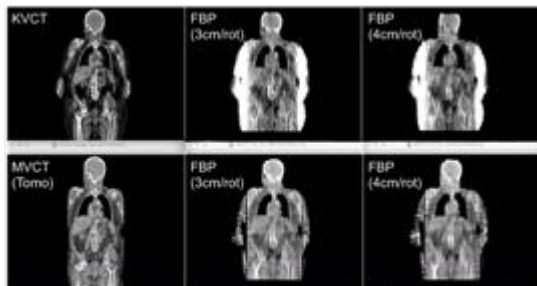


図4 従来法 (FBP 法) で再構成された画像と提案手法 (IR 法) で再構成された画像

Iterative reconstruction 法に基づく画像の方が、ノイズが低減され、画像の端部分まで明瞭に再構成されていることがわかる。定量評価 (画像位置あわせのずれ量) を行った結果でも、今回開発した再構成方法を用いた方が、寝台速度が速い場合 (3mm/sec, 4mm/sec) に有意に精度が向上した ($P < 0.05$)。

(5)低コントラスト臓器内での registration 精度の評価

金属マーカーがある状態で位置合わせを行った場合、加える力 (変形量) が大きくなって、registration の誤差は 4mm 以下であった。一方で、すべての金属マーカーを周辺の CT 値で埋め、画像から消去した場合には、加える力が大きくなる (変形量が大きくなる) つれて、registration の誤差も大きくなる傾向があった。

本研究は我々の知る限り、低コントラスト領域内での Deformable registration の評価を行った初めての研究である。

本研究の成果は、Total Marrow Irradiation に関する国際研究グループ内で、様々な研究に応用されており、本研究費を通して基盤技術の開発に成功したと考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

Raj Varadhan, Taiki Magome, Susanta Hui. Characterization of deformation and physical force in uniform low contrast anatomy and its impact on accuracy of deformable image registration. *Medical Physics*. 2016;43(1):52-61. doi: 10.1118/1.4937935.

Hiroshi Igaki, Taiki Magome, Madoka Sakuramachi, Akihiro Nomoto, Akira Sakumi, Mayuka Kitaguchi, Akihiro Haga, Jun Itami, Keiichi Nakagawa. Patterns of Recurrence in Malignant Glioma Patients: Association with Subventricular Zone and Radiotherapy Dose. *Jacobs Journal of Radiation Oncology*. 2015;2(3):020. http://www.jacobspublishers.com/images/Rad_Onc/J_J_Rad_Onc/2_3_020.pdf

Ze Jin, Hidetaka Arimura, Yoshiyuki Shioyama, Katsumasa Nakamura, Jumpei Kuwazuru, Taiki Magome, Hidetake Yabuuchi, Hiroshi Honda, Hideki Hirata, Masayuki Sasaki, Computer-Assisted Delineation of Lung Tumor Regions in Treatment Planning CT Images with PET/CT Image Sets Based on an Optimum Contour Selection Method, *Journal of Radiation Research*. 2014;55(6):1153-62. doi: 10.1093/jrr/rru056.

Akihiro Haga, Keiichi Nakagawa, Calvin Maurer, Ken Ruchala, Edward Chao, Dylan Casey, Satoshi Kida, Dousatsu Sakata, Masahiro Nakano, Taiki Magome, Yoshitaka Masutani. Reconstruction of the treatment area by use of sinogram in helical tomotherapy. *Radiation Oncology*. 2014;9(1):252. doi: 10.1186/s13014-014-0252-0.

Akihiro Haga, Taiki Magome, Shigeharu Takenaka, Toshikazu Imae, Akira Sakumi, Akihiro Nomoto, Hiroshi Igaki, Kenshiro Shiraishi, Hideomi Yamashita, Kuni Ohtomo, Keiichi Nakagawa. Independent absorbed-dose calculation using the Monte Carlo algorithm in volumetric modulated arc therapy. *Radiation Oncology*. 2014;9(1):75. doi: 10.1186/1748-717X-9-75.

[学会発表](計14件)

馬込大貴, 有村秀孝, 塩山善之, 中村和

正, 芳賀昭弘, 中川恵一, 平田秀紀. 類似症例に基づく放射線治療計画支援システムの開発, 第29回高精度放射線外部照射部会学術大, 2016.2.27. 一橋大学(東京)

馬込大貴, 「医療ビッグデータの将来像」機械学習・パターン認識技術に基づく予後予測研究, 第38回がんプロ合同セミナー, 2016.2.10. 東京大学(東京)

Taiki Magome, Akihiro Haga, Hiroshi Igaki, Noriyasu Sekiya, Yoshitaka Masutani, Akira Sakumi, Akihiro Haga, Keiichi Nakagawa. YITP International Workshop: Biological & Medical Science based on Physics. Survival time prediction after radiotherapy for high-grade glioma patients based on machine learning technique. ポスター, Nov. 5 2015. 京都大学(京都)

Christopher Wilke, Taiki Magome, Luke Arentsen, Rahel Ghebre, Levi Downs, Patrick Bolan, Kathryn Dusenbery, Clifford Rosen, Jerry Froelich, Douglas Yee, Susanta Hui. ASTRO 2015. Marrow Response to Chemotherapy and Radiation in Gynecologic Malignancies As Assessed by Water-Fat MRI. ポスター, Oct. 18-20 2015. San Antonio, TX, USA.

Taiki Magome. JSPS Core-to-Core Program Training Plan for Cancer Professionals Pre-AAPM Scientific Symposium. Feasibility study for advanced total marrow irradiation. July 11 2015. 口頭, Anaheim, CA, USA. Taiki Magome. Total Marrow Irradiation Workshop. Dose marrow recomposition. 口頭, May 22 2015. Paris, France.

野中歩美, 有村秀孝, 中村和正, 塩山善之, 吉武忠正, Mazen Soufi, 馬込大貴, 本田浩, 平田秀紀, 肺定位放射線治療計画支援のための肺形状の類似度を利用した類似症例検索法の開発, 日本放射線腫瘍学会第27回学術大会, 2014.12.12. パシフィコ横浜(神奈川県)

Hiroshi Igaki, Taiki Magome, Madoka Sakuramachi, Akihiro Nomoto, Akira Sakumi, Mayuka Kitaguchi, Akihiro Haga, Jun Itami, Keiichi Nakagawa. ASTRO 2014. Patterns of Recurrence in Malignant Glioma Patients: Association With Neurogenic Niche and Radiation Therapy Dose. September 1, 2014 Volume 90, Issue 1, Supplement, Pages S285-S286, ポスター, 2171, Sep. 14 2014. San Francisco CA, USA.

Taiki Magome. University of Minnesota, The University of Tokyo, Osaka University Scientific symposium, Prediction of survival time after

radiotherapy based on artificial neural network, Dose reconstruction with daily MVCT in total marrow irradiation, Simulation of total hematopoietic marrow irradiation. 口頭, July 25, 2014. Minneapolis MN, USA. Taiki Magome, Akihiro Haga, Hiroshi Igaki, Noriyasu Sekiya, Yoshitaka Masutani, Akira Sakumi, Akitake Mukasa, Keiichi Nakagawa. 56th AAPM Annual Meeting. Comparison of Survival-Time Prediction Models After Radiotherapy for High-Grade Glioma Patients Based On Clinical and DVH Features. 口頭, TH-E-BRF-5, July 24 2014. Austin TX, USA

Akihiro Haga , Keiichi Nakagawa, Calvin Maurer, Ken Ruchala, Edward Chao, Dylan Casey, Satoshi Kida, Dousatsu Sakata, Taiki Magome, Masahiro Nakano, Yoshitaka Masutani. 56th AAPM Annual Meeting. Reconstruction of the Treatment Area by Use of Sinogram in Helical Tomotherapy. ポスター, SU-E-J-203, July 20 2014. Austin TX, USA.

Ayumi Nonaka, Hidetaka Arimura, Katsumasa Nakamura, Yoshiyuki Shioyama, Mazen Soufi, Taiki Magome, Hiroshi Honda, Hideki Hirata, Development of a computer-assisted method of searching for similar cases using local gradient distribution feature for stereotactic lung (oral), 第 70 回日本放射線技術学会 総会 学術大会 (JSRT 2014 in Yokohama), 2014.04.12. パシフィコ横浜 (神奈川県)

Akihiro Haga, Jun ' ichi Kotoku, Yataro Horikawa, Dousatsu Sakata, Taiki Magome, and Keiichi Nakagawa. 第 107 回日本医学物理学会学術大会, Photoelectric cross sections based on the Hartree-Fock calculation, 口頭, 2014.04.12. パシフィコ横浜(神奈川県) Taiki Magome, Akihiro Haga, Hiroshi Igaki, Noriyasu Sekiya, Yoshitaka Masutani, Akira Sakumi, Akitake Mukasa, and Keiichi Nakagawa. 第 107 回日本医学物理学会学術大会, Preliminary study for prediction of survival time after radiotherapy for high-grade glioma patients based on clinical and DVH features, 口頭, 2014.04.10. パシフィコ横浜 (神奈川県)

〔図書〕(計 1 件)

Taiki Magome, Springer, Computer-assisted treatment planning approaches for SBRT, 2016, in press.

〔産業財産権〕
出願状況 (計 1 件)

名称: 画像処理装置及び画像処理方法
発明者: 芳賀昭弘, 馬込大貴, 中川恵一
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2 0 1 5 - 2 4 6 6 0 4 号
出願年月日: 2015 年 12 月 7 日
国内外の別: 国内

〔その他〕
ホームページ
東京大学医学部附属病院 放射線科 放射線治療部門
<http://www.u-tokyo-rad.jp/>

ミネソタ大学 Hui 研究室ホームページ
<http://www.tc.umn.edu/~huixx019/index.html>

記事
日経デジタルヘルス
<http://techon.nikkeibp.co.jp/atcl/feature/15/012700016/021600007/?ST=ndh&P=1>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
馬込 大貴 (MAGOME, Taiki)
東京大学医学部附属病院放射線科・特別研究員
研究者番号: 60725977